

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)



(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

(12) Offenlegungsschrift
(10) DE 42 41 632 A 1

(51) Int. Cl. 5:

C 07 D 211/26

C 07 D 211/32

C 07 D 211/28

C 07 D 211/16

C 07 C 237/38

C 07 C 311/07

A 61 K 31/445

(21) Aktenzeichen: P 42 41 632.9

(22) Anmeldetag: 10. 12. 92

(43) Offenlegungstag: 16. 6. 94

DE 42 41 632 A 1

(71) Anmelder:

Dr. Karl Thomas GmbH, 88400 Biberach, DE

(72) Erfinder:

Himmelsbach, Frank, Dipl.-Chem. Dr., 7951
Mittelbiberach, DE; Linz, Günter, Dipl.-Chem. Dr.,
7951 Mittelbiberach, DE; Austel, Volkhard,
Dipl.-Chem. Dr., 7950 Biberach, DE; Pieper, Helmut,
Dipl.-Chem. Dr., 7950 Biberach, DE; Müller, Thomas,
Dipl.-Chem. Dr., 7950 Biberach, DE; Weisenberger,
Johannes, Dipl.-Chem. Dr., 7950 Biberach, DE; Guth,
Brian, Dr., 7951 Warthausen, DE

(54) Carbonsäurederivate, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung

(55) Die Erfindung betrifft Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel

A - B - C - D - E - COOR_a

in der

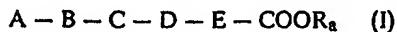
A bis E und R_a wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, vorzugsweise aggregationshemmende Wirkungen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung.

DE 42 41 632 A 1

Beschreibung

In den europäischen Offenlegungsschriften 0,478,328 und 0,478,363 werden Phenylalanylderivate als Fibringen-Rezeptor-Antagonisten beschrieben.

5 Es wurde nun gefunden, daß die neuen Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel



ebenfalls wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere aggregationshemmende Wirkungen, wobei sich die neuen Verbindungen von den in den obigen Offenlegungsschriften beschriebenen Verbindungen insbesondere durch den Rest B unterscheiden.

10 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die neuen Carbonsäurederivate der obigen allgemeinen Formel I, deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

15 In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

R_a ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine R₁-CO-O-(R₂CH)-Gruppe, in der

20 R₁ eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkoxygruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylgruppe und R₂ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylgruppe darstellen,

25 A eine über ein Kohlenstoffatom mit dem Rest B verknüpfte Aminoalkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine über ein Kohlenstoffatom mit dem Rest B verknüpfte 5-, 6-, oder 7-gliedrige Azacycloalkylgruppe, wobei ein Wasserstoffatom der Aminogruppe in der vorstehend erwähnten Aminoalkylgruppe und das Wasserstoffatom am Stickstoffatom in der vorstehend erwähnten Azacycloalkylgruppe durch den Rest R_b ersetzt sein können und zusätzlich die Kohlenstoffatome der Azacycloalkylgruppe durch ein bis drei Alkylgruppen mit

30 jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, durch eine Aminocarbonyl-, Cyano-, R₃O- oder R₃O-CO-Gruppe substituiert sein können, wobei

R_b eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Trifluoracetylgruppe, eine Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkoxycarbonylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil, eine Alkenyloxycarbonylgruppe mit insgesamt 4 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine R₁-CO-O-(R₂CH)-O-CO-Gruppe, in der R₁ und R₂ wie vorstehend erwähnt definiert sind, und R₃ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil darstellen,

sowie in einer so gebildeten 6- oder 7-gliedrigen Azacycloalkylgruppe eine >CH- Einheit in 4-Stellung durch

40 ein Stickstoffatom oder

in einer so gebildeten 5- bis 7-gliedrigen Azacycloalkylgruppe eine -CH₂-CH< Einheit durch eine -CH=C< Einheit und in einem so gebildeten Piperazinyl- oder Homopiperazinylring eine Methylengruppe, die benachbart zu dem Stickstoffatom in 4-Stellung steht, durch ein Carbonylgruppe ersetzt sein kann, eine Chinuclidinyl- oder Pyridylgruppe,

45 B eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethylgruppe, durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkyl- und Alkoxyteil mono- oder disubstituierte Phenylengruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein und in der zusätzlich 1 oder 2 unsubstituierte Methingruppen jeweils durch ein N-Atom ersetzt sein können, oder eine Piperidinylengruppe,

50 C eine Carbonyl-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -CH₂O-, -OCH₂-, -CONR₄-, -CONR₄-CH₂-, -NR₄CO-, -CH₂NR₄-, -NR₄CH₂-, -SO₂NR₄-, -SO₂NR₄-CH₂- oder -NR₄SO₂-Gruppe, in denen

R₄ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil oder auch, wenn C eine über die Carbonylgruppe an den Rest B gebundene -CONR₄-Gruppe darstellt, R₄ eine Methylen- oder 1,2-Ethylengruppe darstellt, die jeweils an das zur Anknüpfungsstelle des -CONR₄-Restes

55 orthoständige Kohlenstoffatom des Restes B gebunden sind,

D eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethylgruppe, durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkyl- und Alkoxyteil mono- oder disubstituierte Phenylengruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein und in der zusätzlich 1 oder 2 unsubstituierte Methingruppen jeweils durch ein N-Atom ersetzt sein können, eine Cyclohexylengruppe, in der eine oder zwei >CH- Einheiten, durch ein N-Atom ersetzt sein

60 können, wobei zusätzlich in einem so gebildeten Aza- oder Diazacyclohexylenring eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, und die Bindung an die Reste C und E auch über ein Stickstoffatom des Aza- oder Diazacyclohexylenringes erfolgen kann, und

E eine Bindung, eine Alkylenoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, wobei das Sauerstoffatom an den Rest D gebunden ist, eine geradkettige Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, die durch 1 oder 2 Alkylgruppen, durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, R₅NH-, R₅N(Alkyl)- oder R₅N(Phenylalkyl)-Gruppe substituiert sein kann, oder eine Alkenylengruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder zwei Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei der Alkylteil der Phenylalkylgruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome und die übrigen

Alkyl-, Alkylen- und Alkoxyteile jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthalten können, wobei R₅ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkoxycarbonylgruppe oder eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine Cycloalkyl-, Phenylalkyl- oder Phenylgruppe substituierte Carbonyl- oder Sulfonylgruppe darstellt, in denen der Alkyl- und Alkoxyteil in einer vorstehend erwähnten Phenylalkyl- und Phenylalkoxygruppe jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome und der Cycloalkylteil 3 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten kann, wobei die bei der Definition des Restes R₅ vorstehend erwähnten Phenylkerne jeweils zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethylgruppe, durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkyl- und Alkoxyteil mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können.

5

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind jedoch diejenigen, in denen R₄ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil oder eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen,

10

A eine über ein Kohlenstoffatom mit dem Rest B verknüpfte Aminoalkylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine über ein Kohlenstoffatom mit dem Rest B verknüpfte Piperidinylgruppe, wobei ein Wasserstoffatom der Aminogruppe in der vorstehend erwähnten Aminoalkylgruppe und das Wasserstoffatom am Stickstoffatom in der vorstehend erwähnten Piperidinylgruppe durch den Rest R_b ersetzt sein können und zusätzlich die Kohlenstoffatome der Piperidinylgruppe durch eine Methyl-, Cyano-, Carboxy-, Methoxycarbonyl- oder Aminocarbonylgruppe substituiert sein können, wobei

15

R_b eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Benzylgruppe, eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Benzyloxycarbonylgruppe oder eine CH₃-CO-O-(CH₂)-O-CO-Gruppe darstellt,

20

sowie in einer so gebildeten Piperidinylgruppe eine >CH- Einheit in 4-Stellung durch ein Stickstoffatom oder in einer so gebildeten Piperidinylgruppe eine -CH₂-CH< Einheit durch eine -CH=C< Einheit ersetzt sein kann, eine Chinuclidinyl- oder Pyridylgruppe,

25

B eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe mit jeweils 1 oder 2 Kohlenstoffatomen im Alkyl- und Alkoxyteil substituierte Phenylengruppe, eine Pyridinyl- oder Piperidinylengruppe,

C eine -CO-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -CH₂O-, -OCH₂-, -CONR₄-, -NR₄CO-, -CH₂NR₄-, -NR₄CH₂-, -SO₂NR₄- oder -NH₄SO₂-Gruppe,

30

in denen

R₄ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe mit jeweils 1 oder 2 Kohlenstoffatomen im Alkylteil oder auch, wenn C eine über die Carbonylgruppe an den Rest B gebundene -CONR₄-Gruppe darstellt, R₄ eine Methylen- oder 1,2-Ethylengruppe darstellt, die jeweils an das zur Anknüpfungsstelle des -CONR₄-Restes orthoständige Kohlenstoffatom des Restes B gebunden sind,

35

D eine gegebenenfalls durch ein Chlor- oder Bromatom, durch eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen substituierte Phenylengruppe oder eine Cyclohexylengruppe, wobei in der Cyclohexylengruppe eine oder zwei >CH- Einheiten, durch ein N-Atom ersetzt sein können, wobei zusätzlich in einem so gebildeten Piperidinyl- oder Piperazinylring eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylenegruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, und die Bindung an die Reste C und E auch über ein Stickstoffatom des Piperidinyl- oder Piperazinylringes erfolgen kann, und

40

E eine Bindung, eine Methylenoxygruppe, wobei das Sauerstoffatom an den Rest D gebunden ist, eine 1,2-Ethylenegruppe oder eine geradkettige Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, die durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen oder durch eine R₅NH-Gruppe substituiert sein kann, wobei

45

R₅ ein Wasserstoffatom oder eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen oder durch eine Benzylgruppe substituierte Carbonylgruppe oder eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Benzylgruppe substituierte Sulfonylgruppe darstellt,

bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind jedoch diejenigen, in denen

R₄ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine 2-Phenylethyl- oder Cyclohexylgruppe,

50

A eine über ein Kohlenstoffatom mit dem Rest B verknüpfte Aminoalkylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine über ein Kohlenstoffatom mit dem Rest B verknüpfte Piperidinylgruppe, wobei das Wasserstoffatom am Stickstoffatom in der vorstehend erwähnten Piperidinylgruppe durch den Rest R_b ersetzt sein kann und zusätzlich die Kohlenstoffatome der Piperidinylgruppe durch eine Methyl-, Cyano-, Carboxy-, Methoxycarbonyl- oder Aminocarbonylgruppe substituiert sein können, wobei

55

R_b eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Benzylgruppe, eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine CH₃-CO-O-(CH₂)-O-CO-Gruppe darstellt,

sowie in einer so gebildeten Piperidinylgruppe eine >CH- Einheit in 4-Stellung durch ein Stickstoffatom oder in einer so gebildeten Piperidinylgruppe eine -CH₂-CH< Einheit durch eine -CH=C< Einheit ersetzt sein kann, eine Chinuclidinyl- oder 4-Pyridylgruppe,

60

B eine gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Methoxygruppe substituierte Phenylengruppe, eine 2,5-Pyridinyl- oder 1,4-Piperidinylengruppe,

C eine -CO-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -CH₂O-, -OCH₂-, -CONR₄-, -NR₄CO- oder -CH₂NR₄-Gruppe oder eine -SO₂NR₄-Gruppe, wobei die SO₂-Gruppe mit dem Rest B verknüpft ist und in denen

65

R₄ ein Wasserstoffatom, eine Methylen- oder 2-Phenylethylgruppe oder auch, wenn C eine über die Carbonylgruppe an den Rest B gebundene -CONR₄-Gruppe darstellt,

R₄ eine Methylen- oder 1,2-Ethylengruppe darstellt, die jeweils an das zur Anknüpfungsstelle des -CONR₄-Re-

stes ortho-ständige Kohlenstoffatom des Restes B gebunden sind,
 D eine Phenyl- oder Cyclohexylengruppe, wobei in der Cyclohexylengruppe eine oder zwei $>\text{CH}-$ Einheiten, durch ein N-Atom ersetzt sein können, wobei die Bindung an die Reste C und E auch über ein Stickstoffatom des Piperidinylen- oder Piperazinylringes erfolgen kann, und

5 E eine Bindung, eine Methylenoxygruppe, wobei das Sauerstoff an den Rest D gebunden ist, eine geradkettige Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, die durch R_5NH -Gruppe substituiert sein kann, wobei R_5 ein Wasserstoffatom, eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen substituierte Carbonylgruppe oder eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Benzylgruppe substituierte Sulfonylgruppe darstellt,

10 bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Salze.
 Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind jedoch diejenigen, in denen R_a ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Cyclohexylgruppe, A eine über die 4-Stellung mit dem Rest B verknüpfte Piperidinyl- oder 3,4-Dehydro-piperidinylgruppe, wobei jeweils das Wasserstoffatom am Stickstoffatom durch den Rest R_b ersetzt sein kann und

15 R_b eine Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellt,
 eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch den Rest R_b substituierte 4-Piperazinylgruppe, wobei R_b wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder eine Chinuclidinylgruppe,
 B eine Phenylgruppe,
 C eine $-\text{CONR}_4$ -Gruppe, wobei

20 R_a ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe oder auch, wenn C eine über die Carbonylgruppe an den Rest B gebundene $-\text{CONR}_4$ -Gruppe darstellt, R_a eine Methylen- oder 1,2-Ethylengruppe darstellt, die jeweils an das zur Anknüpfungsstelle des $-\text{CONR}_4$ -Restes ortho-ständige Kohlenstoffatom des Restes B gebunden sind,
 D eine 1,4-Phenyl- oder 1,4-Cyclohexylengruppe, und
 E eine Bindung, eine 1,2-Ethylengruppe, die durch eine R_5NH -Gruppe substituiert sein kann, wobei

25 R₅ eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen substituierte Carbonylgruppe oder eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Sulfonylgruppe darstellt,
 bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Salze, insbesondere jedoch die Verbindungen
 4-[4-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin,

30 4-[4-[4-[2-(n-Butansulfonylamino)-2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin,
 4-[4-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin,
 4-[4-[4-[2-(n-Butansulfonyl-amino)-2-carboxy-ethyl]-phenyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin,
 4-[3-[4-[2-(n-Butansulfonylamino)-2-carboxy-ethyl]-phenyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin und
 4-[3-[4-[2-(n-Butansulfonylamino)-2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin,
 35 deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Salze.

Erfnungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I beispielsweise nach folgenden Verfahren:

a) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_a ein Wasserstoffatom darstellt:

40 Hydrolyse, Pyrolyse oder Hydrogenolyse einer Verbindung der allgemeinen Formel



45 in der

A bis E wie eingangs definiert sind und R_{a'} mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die eingangs für R_a erwähnten Bedeutungen besitzt.

Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Essigsäure/Salzsäure, Trichloressigsäure oder Trifluoressigsäure oder in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Methanol, Wasser/Methanol, Äthanol, Wasser/Äthanol, Wasser/Isopropanol, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10°C und 120°C , z. B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt. Bei der Behandlung mit einer organischen Säure wie Trichloressigsäure oder Trifluoressigsäure können gegebenenfalls vorhandene alcoholsche Hydroxygruppen gleichzeitig in eine entsprechende Acyloxygruppe wie die Trifluoracetoxymgruppe übergeführt werden.

Bei der sauren Hydrolyse können je nach den angewandten Bedingungen auch andere in einer Verbindung der Formel II gegebenenfalls vorhandene hydrolytisch abspaltbare Gruppen wie die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyle, tert.Butyloxycarbonyl- oder Benzoyloxycarbonylgruppe gleichzeitig abgespalten werden.

Enthält beispielsweise eine Verbindung der Formel II die tert.Butyloxycarbonylgruppe, so kann die tert.Butyloxycarbonylgruppe auch durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure, Ameisensäure, p-Toluolsulfinsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure gegebenenfalls in einem inertem Lösungsmittel wie Methylenechlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -10°C und 120°C , z. B. bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C , oder auch thermisch gegebenenfalls in einem inertem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan und gegebenenfalls in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure wie p-Toluolsulfinsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwende-

ten Lösungsmittels, z. B. bei Temperaturen zwischen 40°C und 100°C, abgespalten werden.

Enthält beispielsweise eine Verbindung der Formel II die Benzylloxycarbonylgruppe, so kann die Benzylgruppe auch hydrogenolytisch in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Ethanol/Wasser, Eisessig, Essigsäureäthylester, Dioxan oder Dimethylformamid vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, z. B. bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 10 bar abgespalten werden. Bei der Hydrogenolyse können gleichzeitig andere Reste, z. B. eine Nitrogruppe zur Aminogruppe oder eine Benzyloxygruppe zur Hydroxygruppe und eine Benzylaminogruppe zu einer Aminogruppe mitreduziert werden. Außerdem können gleichzeitig C=C-Doppelbindung zu Einfachbindungen aufhydriert werden.

b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A durch den Rest R_b substituiert ist:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

B bis E und R_a wie eingangs definiert sind und

A₁ eine über ein Kohlenstoffatom mit dem Rest B verknüpfte Aminoalkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine über ein Kohlenstoffatom mit dem Rest B verknüpfte 5-, 6-, oder 7-gliedrige Azacycloalkylgruppe darstellt, wobei die Kohlenstoffatome der Azacycloalkylgruppe durch ein bis drei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, durch eine Aminocarbonyl-, Cyano-, R₃O- oder R₃O-CO-Gruppe substituiert sein können, wobei R₃ wie eingangs erwähnt definiert ist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_b wie eingangs definiert ist und

Z₁ eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, oder auch, wenn Z₁ an eine Carbonylgruppe gebunden ist, eine Hydroxy-, Alkanoyloxy- oder Alkoxy carbonyloxygruppe darstellt, oder auch

Z₁ zusammen mit einem benachbarten Wasserstoffatom des Restes R_b ein Sauerstoffatom bedeuten.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart einer Base oder gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder in Gegenwart eines Reduktionsmittels bei Temperaturen zwischen –30 und 150°C, durchgeführt.

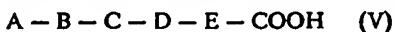
Bedeutet Z₁ eine nukleophile Austrittsgruppe, so wird die Umsetzung zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Wasser, Tetrahydrofuran, Tetrahydrofuran/Wasser, Dioxan, Dioxan/Wasser, Methylenechlorid, Chloroform, Essigester oder Dimethylformamid zweckmäßigerweise in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Natronlauge oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, N-Methyl-morpholin oder Pyridin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können, gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Kaliumjodid bei Temperaturen zwischen –30 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen –10 und 80°C, durchgeführt.

Bedeutet Z₁ eine Hydroxygruppe, so wird die Umsetzung zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenechlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Salzsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, 2-(1H-Benztriazolyl)-1,1,3,3-tetramethyl-uronium-Salzen, N,N'-Carbonyldiimidazol, N,N'-Thionyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, gegebenenfalls in Gegenwart von Dimethylaminopyridin oder 1-Hydroxy-benzotriazol, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, durchgeführt.

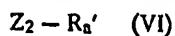
Bedeutet Z₁ zusammen mit einem benachbarten Wasserstoffatom des Restes R_b ein Sauerstoffatom so wird die reduktive Alkylierung zweckmäßigerweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Acetonitril oder deren Gemische mit Wasser in Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels wie eines geeigneten komplexen Metallhydrids, vorzugsweise jedoch in Gegenwart von Natriumcyanborhydrid, oder mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Palladium/Kohle bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, durchgeführt.

c) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_a mit Ausnahme des Wasserstoffatoms wie eingangs definiert ist:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der
A bis E wie eingangs definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



5

in der

R_a' mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R_a eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt und
Z₂ eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor- oder Bromatom, oder eine an der
Sulfonylgruppe substituierte Sulfonyloxygruppe, z. B. eine Methansulfonyloxy-, Methoxysulfonyloxy- oder
Toluolsulfonyloxygruppe oder eine Hydroxygruppe darstellt.

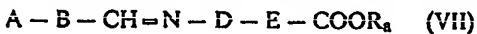
10

Die Umsetzung wird, falls Z₂ ein Halogenatom oder eine an der Sulfonylgruppe substituierte Sulfonyloxy-
gruppe darstellt, zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Methylchlorid,
Chloroform, Essigester, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid zweckmäßigerweise in Gegenwart einer
15 Base wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Natronlauge oder in Gegenwart einer tertiären organischen
Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel
dienen können, gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Kaliumjodid bei Tempera-
turen zwischen –30 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen –10 und 80°C, durchgeführt.

Bedeutet Z₂ eine Hydroxygruppe, wird die Umsetzung vorzugsweise unter Verwendung der Verbindung VI
20 als Lösungsmittel in Gegenwart von Thionylchlorid oder einer Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure bei
Temperaturen zwischen –10°C und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0°C und 50°C, durchge-
führt.

25 d) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der C eine $-\text{CH}_2-\text{NH}$ -Gruppe
darstellt:

Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel



30

in der

A, B, D, E und R_a wie eingangs definiert sind.

35 Die Reduktion wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Methanol/Wasser,
Methanol/Ammoniak, Methanol/Wasser/Ammoniak, Methanol/Salzsäure, Methanol/etherische Salzsäure, Et-
hanol, Essigsäureethylester, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid oder Eisessig in Gegenwart von
katalytisch angeregtem Wasserstoff, z. B. von Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel, Platin oder Palladi-
um/Kohle, oder in Gegenwart eines Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Natriumcyanborhydrid oder Lithium-
40 Borhydrid bei Temperaturen zwischen –20°C und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0°C und
60°C, durchgeführt.

e) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der C eine $-\text{CO}-\text{NR}_4$ -Gruppe
darstellt:

45 Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

50 B wie eingangs definiert ist und

A₂ eine am Stickstoffatom durch einen Alkyl-, Aralkyl-, Alkanoyl-, Trifluoracetyl- oder Alkoxy carbonylrest
substituierte Gruppe A darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



55

in der

D, E und R₄ wie eingangs definiert sind und

R_a mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R_a eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt.

60 Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylene-
chlorid, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahy-
drofuran oder Dioxan gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von
Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Salzsäure, Schwefelsäure, Methansulfon-
säure, p-Toluolsulfinsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicy-
65 clohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, 2-(1H-Benztriazolyl)-1,1,3,3-tetramethyl-uronium-Salzen,
N,N'-Carbonyldiimidazol, N,N'-Thionyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, gegebenen-
falls in Gegenwart v. n Dimethylaminopyridin oder 1-Hydroxy-benzotriazol und/oder einer Base wie Triethyla-
min, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen –10

und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden können.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, tert.Butyl-, 5
Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.Butyl-, Benzyl- oder Tetrahy-
dropyranylgruppe und

als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Ethoxycar-
bonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe 10
und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydroly-
tisch in einem wäßrigen Lösungsmittel, z. B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder
Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegen-
wart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder mittels Etherspaltung,
z. B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Tempera-
turen zwischen 10 und 50°C. 15

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise
hydrogenolytisch, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungs-
mittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eis-
essig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugs-
weise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3
bis 5 bar. Bei der hydrogenolytischen Abspaltung von Benzylgruppen können gleichzeitig gegebenenfalls in
einer Verbindung der Formel II vorhandene C=C-Doppelbindungen aufhydriert werden. Beispielsweise kann
auf diese Weise eine N-Benzyldehydro-piperidylgruppe in eine Piperidylgruppe umgewandelt werden. 25

Die Abspaltung einer Methoxybenzylgruppe kann auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Cer(IV)am-
moniumnitrat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril oder Acetonitril/Wasser bei Temperatu-
ren zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, erfolgen.

Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegen-
wart von Anisol. 30

Die Abspaltung eines tert.Butyl- oder tert.Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit
einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie
Methylenchlorid, Dioxan, Ether oder Dioxan/Ether.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären
Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropan-
ol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C. 35

Die Abspaltung eines Allyloxycarbonylrestes erfolgt durch Behandlung mit einer katalytischen Menge Tetra-
kis-(triphenylphosphin)-palladium(O) vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran und vorzugs-
weise in Gegenwart eines Überschusses von einer Base wie Morpholin oder in Gegenwart einer Base und einer
1,3-Dicarbonylverbindung wie 1,3-Dimedon bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Raum-
temperatur und unter Inertgas, oder durch Behandlung mit einer katalytischen Menge von Tris-(triphenylphos-
phin)-rhodium(I)-chlorid in einem Lösungsmittel wie wäßrigem Ethanol und gegebenenfalls in Gegenwart einer
Base wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan bei Temperaturen zwischen 20 und 70°C. 40

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde,
in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemi-
sche in ihre cis- und trans-Isomeren, und chirale Verbindungen in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden. 45

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und
trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an
sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley
Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2
stereogenen Zentren auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden,
z. B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls
sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können. 50

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Um-
kristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen
Verbindung Salze oder Derivate wie z. B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere
Säuren und ihren aktivierten Derivaten oder Alkoholen, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereo-
meren Salzgemisches oder Derivates, z. B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen
diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt
werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z. B. die D- und L-Formen von Weinsäure
oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure,
Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+) oder (-)-Menthol und
als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)- oder (-)-Methyloxycarbonyl in Betracht. 55

Des Weiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharma-
zeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen der organischen Säuren,
übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäu-
re, Phosphorsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Malein-
säure in Betracht. 60

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxylgruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Additionssalze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Additionssalze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniak, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

5 Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele I bis XV).

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder 10 Basen, wertvolle Eigenschaften auf. So weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen A eine gegebenenfalls am Stickstoff substituierte Aminoalkyl-, Aza- oder Diazacycloalkylgruppe oder eine Pyridyl- oder Chinuclidinylgruppe darstellt oder eine gegebenenfalls in vivo in eine Aminoalkyl-, Aza- oder Diazacycloalkylgruppe überführbare Gruppe, z. B. eine am Stickstoffatom durch eine Alkoxy carbonyl-, Alkenyloxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl-, Alkylcarbonyl-, Trifluormethylcarbonyl-, Alkanoyloxymethoxycarbonyl-, Cycloalkanoxyloxymethoxycarbonyl- oder Aralkanoyloxymethoxycarbonylgruppe substituierte Amino-, Aza- oder Diazacycloalkylgruppe enthält und COOR_a eine Carboxylgruppe oder eine in vivo in eine Carboxylgruppe überführbare Gruppe, z. B. eine Alkoxy-, Alkenyloxy-, Phenylalkoxy-, Cycloalkyloxy-, Alkanoyloxyalkoxy-, Cycloalkanoxyalkoxy-, Phenylalkanoyloxyalkoxy-, Benzoyloxyalkoxy-, Alkoxy carbonyloxyalkoxy- oder Cycloalkyloxycarbonyloxyalkoxy-carbonylgruppe darstellt, wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, neben einer entzündungshemmenden und den Knochenabbau hemmenden Wirkung insbesondere antithrombotische, antiaggregatorische und tumor- bzw. metastasenhemmende Wirkungen.

Beispielsweise wurden die Verbindungen der allgemeinen Formel I auf ihre biologischen Wirkungen wie folgt untersucht:

25 1. Kompetitive Bindung ³H-BIBU 52/Testsubstanz an Humanthrombozyten

Eine Suspension von Humanthrombozyten in Plasma wird mit ³H-BIBU 52 [= (3S,5S)-5-[(4'-Amidino-4-biphenyl)oxymethyl]-3-[carboxyl)methyl]-2-pyrrolidinon[3-³H-4-biphenyl]], das den literaturbekannten Liganden ¹²⁵I-Fibrinogen ersetzt, (siehe deutsche Patentanmeldung P 42 14 245.8 der gleichen Anmeiderin vom 30.04. 30 1992, internes Zeichen: Case 5/1093-FL) und verschiedenen Konzentrationen der zu testenden Substanz inkubiert. Der freie und gebundene Ligand wird durch Zentrifugation getrennt und durch Szintillationszählung quantitativ bestimmt. Aus den Meßwerten wird die Hemmung der ³H-BIBU 52-Bindung durch die Testsubstanz bestimmt.

Hierzu wird aus einer Antikubitalvene Spenderblut entnommen und mit Trinatriumzitrat antikoaguliert 35 (Endkonzentration 13 mM). Das Blut wird 10 Minuten bei 170 × g zentrifugiert und das überstehende plättchenreiche Plasma (PRP) abgenommen. Das Restblut wird zur Gewinnung von Plasma noch einmal scharf abzentrifugiert. Das PRP wird mit autologem Plasma 1 : 10 verdünnt. 750 P¹ werden mit 50 µl physiologischer Kochsalzlösung, 100 µl Testsubstanzlösung, 50 µl ¹⁴C-Sucrose (3.700 Bq) und 50 µl ³H-BIBU 52 (Endkonzentration: 5 nM) bei Raumtemperatur 20 Minuten inkubiert. Zur Messung der unspezifischen Bindung wird anstelle der Testsubstanz 40 5 µl BIBU 52 (Endkonzentration: 30 µM) eingesetzt. Die Proben werden 20 Sekunden bei 10 000 × g zentrifugiert und der Überstand abgezogen. 100 µl hiervon werden zur Bestimmung des freien Liganden gemessen. Das Pellet wird in 500 µl 0,2N NaOH gelöst, 450 µl werden mit 2 ml Szintillator und 25 µl 5N HCl versetzt und gemessen. Das im Pellet noch verbliebene Restplasma wird aus dem ¹⁴C-Gehalt bestimmt, der gebundene Ligand aus der ³H-Messung. Nach Abzug der unspezifischen Bindung wird die Pelletaktivität gegen die Konzentration der Testsubstanz aufgetragen und die Konzentration für eine 50%ige Hemmung der Bindung ermittelt.

45 2. Antithrombotische Wirkung

Methodik

50 Die Thrombozytenaggregation wird nach der Methode von Born und Cross (J. Physiol. 170, 397 (1964)) in plättchenreichem Plasma gesunder Versuchspersonen gemessen. Zur Gerinnungshemmung wird das Blut mit Natriumcitrat 3,14% im Volumenverhältnis 1 : 10 versetzt.

55 Collagen-induzierte Aggregation

Der Verlauf der Abnahme der optischen Dichte der Plättchensuspension wird nach Zugabe der aggregationsauslösenden Substanz photometrisch gemessen und registriert. Aus dem Neigungswinkel der Dichtekurve wird auf die Aggregationsgeschwindigkeit geschlossen. Der Punkt der Kurve, bei dem die größte Lichtdurchlässigkeit vorliegt, dient zur Berechnung der "optical density".

Die Collagen-Konzentration wird möglichst gering gewählt, aber doch so, daß sich eine irreversibel verlaufende Reaktionskurve ergibt. Verwendet wird das handelsübliche Collagen der Firma Hormonchemie, München. Vor der Collagen-Zugabe wird das Plasma jeweils 10 Minuten mit der Substanz bei 37°C inkubiert.

Aus den Konzentrations-Wirkungskurven wird die EC₅₀ berechnet, die die Konzentration beschreibt, bei der die Änderung der "optical density" halbmaximal gehemmt ist.

Di nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Ergebnisse:

Substanz (Beispiel Nr.)	Kompetitive Bin- dung ^3H -BIBU 52/ Textsubstanz an Humanthrombozyten	Hemmung der Plätt- chenaggregation EC_{50} [nM]	
	IC_{50} [nM]		10
2	1 100	840	
2.1	>100 000	3 300	
2.2	4 500	3 300	15
3	190	260	
3.1	1 400	2 400	
3.3	17	260	20
3.4	2 000	5 800	
3.6	14	120	
5	2 900	5 600	25

Die Hemmung der Thrombozytenaggregation nach oraler Gabe der Prüfsubstanz wird ex vivo an Rhesusaffen ermittelt.

Direkt vor der oralen Verabreichung der in Natrosol suspendierten Prüfsubstanz wird den Tieren eine Blutprobe aus der Kubitalvene als Referenzwert entnommen. Zu definierten Zeiten nach der Substanzgabe werden erneute Blutproben gewonnen und wie folgt untersucht.

Das mit 3,14% Natriumcitrat im Volumenverhältnis 1 : 10 versetzte Vollblut wird mit 200 g für 15 Minuten zentrifugiert. Der Überstand an plättchenreichem Plasma wird vorsichtig abgehoben. Aus dem erythrozytenreichen Sediment wird durch Zentrifugation mit 4000 g für 10 Minuten das plättchenarme Plasma als Überstand gewonnen.

Die mit Collagen (Hormonchemie, München; 2 µg/ml Endkonzentration im plättchenreichen Plasma) ausgelöste Thrombozytenaggregation in diesen ex vivo Proben wird nach der Methode von Born und Cross (J. Physiol. 170, 397 (1964)) photometrisch gemessen. Die nach Collagenstimulation gemessene größte Lichtdurchlässigkeit des plättchenreichen Plasmas wird mit dem Referenzwert verglichen, um die Hemmung der Aggregation zu den verschiedenen Zeitpunkten der Blutentnahme nach Substanzgabe relativ zum Referenzwert zu bestimmen.

Die Verbindungen der Beispiele 2 und 5(2) hemmen die Collagen-induzierte Thrombozytenaggregation ex vivo nach oraler Gabe von 1 mg/kg länger als 2 Stunden.

Die erfundungsgemäßen Verbindungen sind gut verträglich, da beispielsweise bei intravenöser Gabe von 30 mg/kg an jeweils 3 Mäusen bei den Verbindungen der Beispiele 2 und 3 keine Tiere gestorben waren.

Auf Grund ihrer Hemmwirkung auf Zell-Zell- bzw. Zell-Matrix-Wechselwirkungen eignen sich die neuen Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Additionssalze zur Bekämpfung bzw. Verhütung von Krankheiten, bei denen kleinere oder größere Zell-Aggregate auftreten oder Zell-Matrixinteraktionen eine Rolle spielen, z. B. bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von venösen und arteriellen Thrombosen, von zerebrovaskulären Erkrankungen, von Lungenembolien, des Herzinfarktes, der Arteriosklerose, der Osteoporose, der Metastasierung von Tumoren und der Therapie genetisch bedingter oder auch erworbener Störungen der Interaktion von Zellen untereinander oder mit soliden Strukturen. Weiterhin eignen sich diese zur Begleithandtherapie bei der Thrombolyse mit Fibrinolytica oder Gefäßinterventionen wie transluminale Angioplastie oder auch bei der Therapie von Schockzuständen, der Psoriasis, des Diabetes und Entzündungen.

Für die Bekämpfung bzw. Verhütung der vorstehend erwähnten Krankheiten liegt die Dosis zwischen 0,1 µl und 30 mg/kg Körpergewicht vorzugsweise bei 1 µg bis 15 mg/kg Körpergewicht, bei bis zu 4 Gaben pro Tag. Hierzu lassen sich die erfundungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen wie Thromboxan-Rezeptor-Antagonisten und Thromboxansynthasehemmern oder deren Kombinationen, Serotonin-Antagonisten, α -Rezeptorantagonisten, Alkylnitrate wie Glycerintrinitrat, Phosphodiesterasehemmer, Prostacyclin und deren Analoga, Fibrinolytica wie tPA, Prourokinase, Urokinase, Streptokinase, oder Antikoagulantien wie Heparin, Dermatansulfat, aktiviertes Protein C, Vitamin K-Antagonisten, Hirudin, Inhibitoren des Thrombins oder anderer aktiverter Gerinnungsfaktoren, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z. B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol,

DE 42 41 632 A1

Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Sprays oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

5

Herstellung der Ausgangsverbindungen

Beispiel I

10

4-(4-Carboxy-phenyl)-piperidin-hydrochlorid

15

Zu einer Lösung von 63,0 g 1-Acetyl-4-phenyl-piperidin in 1000 ml Methylenchlorid tropft man unter gutem Rühren bei -10 bis 20°C 157,4 g Oxalychlorid. Anschließend gibt man 46,7 g Aluminiumchlorid zu. Man röhrt 1 Stunde bei -10°C und gibt weitere 82,7 g Aluminiumchlorid zu. Nach weiteren 2 Stunden wird das Kühlbad entfernt und 24 Stunden bei Raumtemperatur geführt. Die Reaktionslösung wird vorsichtig in ca. 4 l Eis/Wasser eingerührt und die wäßrige Phase zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel unter verminderterem Druck entfernt. Der verbleibende Rückstand wird unter kräftigem Röhren in 2,5 l 2N Natronlauge gelöst. Zur dunklen wäßrigen Lösung gibt man Eis und säuert mit konz. Salzsäure an. Der Niederschlag wird abgenutscht, mit Wasser gewaschen und in 2 l 6N Salzsäure 5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter verminderterem Druck entfernt. Der verbleibende Feststoff wird mit wenig Wasser verrieben und abgenutscht.

20

Ausbeute: 40,5 g (54% der Theorie),
Schmelzpunkt: > 300°C

R_f-Wert: 0,07 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4 : 1 : 0,25)

25

Beispiel II

1-tert.Butyloxycarbonyl-4-(4-carboxy-phenyl)-piperidin

30

Zu 16,4 g Natriumhydroxid in 300 ml Wasser gibt man vorsichtig 47,5 g 4-(4-Carboxy-phenyl)-piperidin-hydrochlorid. Die Suspension wird mit 500 ml Dioxan und 250 ml Wasser verdünnt.

Anschließend werden 54,6 g Pyrokohlensäure-di-tert.butylester portionsweise zugegeben. Man röhrt 16 Stunden bei Raumtemperatur. Der Niederschlag wird abgenutscht und das Filtrat unter verminderterem Druck teilweise eingedampft. Der Niederschlag und das verbleibende wäßrige Filtrat werden vereinigt und mit 1 l Wasser verdünnt. Die wäßrige Phase wird mit gesättigter Kaliumhydrogensulfat-Lösung auf pH 2 gebracht und zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigester-Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderterem Druck entfernt. Das kristalline Rohprodukt wird mit wenig Essigester verrieben, abgenutscht und getrocknet.

35

Ausbeute: 54,0 g (90% der Theorie),

Schmelzpunkt: 172–174°C

R_f-Wert: 0,73 (Kieselgel; Essigester/Cyclohexan = 4 : 1)

Beispiel III

45

3-(4-Amino-phenyl)-2-(n-butylsulfonylamino)-propionsäure-methylester

19 g 2-(n-Butylsulfonylamino)-3-(4-nitro-phenyl)-propionsäure-methylester werden in 200 ml Essigester in Gegenwart von 2 g 10%iger Palladiumkohle 1,5 Stunden bei Raumtemperatur mit Wasserstoff von 5 bar Druck behandelt. Man filtriert vom Katalysator ab, dampft ein und verwendet den Rückstand ohne weitere Reinigung.

50

Ausbeute: 17,8 g (100% der Theorie),

R_f-Wert: 0,43 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1 : 1)

Analog wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 3-(4-Amino-phenyl)-propionsäure-methylester

Man geht von 4-Nitro-zimtsäure-methylester aus und hydriert bei 50°C.

55

R_f-Wert: 0,76 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1 : 3)

Beispiel IV

2-(n-Butylsulfonylamino)-3-(4-nitro-phenyl)-propionsäure-methylester

60

25,9 g 2-Amino-3-(4-nitro-phenyl)-propionsäure-methylesterhydrochlorid werden in 100 ml Methylenchlorid suspendiert und mit 32 g N-Ethyl-diisopropylamin versetzt, wobei sich der Niederschlag auflöst. Zu der Lösung werden bei 8 bis 15°C 17,1 g n-Butylsulfonylchlorid in 20 ml Methylenchlorid zugetropft. Nach 16-stündigem Röhren bei Raumtemperatur werden unter Eiskühlung 10 g N-Ethyl-diisopropylamin zugegeben und nochmals

65

8 g n-Butylsulfonylchlorid zugetropft und weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur geführt. Man versetzt mit Eiswasser, wäscht die organische Phase nacheinander mit Wasser, 1N Salzsäure und Wasser und dampft ein. Der Rückstand wird über Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel: Methylenchlorid).
Ausbeute: 19,4 g (57% der Theorie),

Schmelzpunkt: 100–102°C

R_f-Wert: 0,38 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 6 : 4)

Beispiel V

2-Amino-3-(4-nitro-phenyl)-propionsäure-methylester-hydrochlorid

5

21 g 4-Nitro-phenylalanin werden in 250 ml Methanol suspendiert und mit 10 ml methanolischer Salzsäure versetzt, wobei sich das Festprodukt auflöst. Man lässt 60 Stunden bei Raumtemperatur stehen und dampft im Vakuum ein. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung verwendet.

10

Ausbeute: 25,9 g (99% der Theorie),

Schmelzpunkt 206–208°C (Zers.)

R_f-Wert: 0,67 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6 : 4)

Analog wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 3-(trans-4-Amino-cyclohexyl)-propionsäure-methylesterhydrochlorid

15

Schmelzpunkt: über 200°C

Beispiel VI

3-(trans-4-Amino-cyclohexyl)-propionsäure-hydrochlorid

20

26 g 3-(trans-4-Acetamino-cyclohexyl)-propionsäure werden in 200 ml 6N Salzsäure 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein und dampft mehrmals nach Zugabe von Toluol und Methanol ein. Der Rückstand wird direkt weiter verwendet.

25

Ausbeute: 26 g (100% der Theorie)

Beispiel VII

3-(trans-4-Acetamino-cyclohexyl)-propionsäure

30

112,7 g 3-(4-Acetamino-phenyl)-propionsäure und 10 g Platindioxid werden in 350 ml Eisessig bei 60°C mit Wasserstoff von 5 bar Druck behandelt. Nach 1,5 und 7 Stunden wird das Platindioxid jeweils gegen neues ausgetauscht. Die gesamte Reaktionszeit beträgt 10 Stunden. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus 1800 ml Aceton um. Das Primärkristallat wird noch aus 50 ml 80%iger Essigsäure unkristallisiert.

35

Ausbeute: 26 g (22,4% der Theorie),

Schmelzpunkt: 200–201°C

R_f-Wert: 0,30 (Kieselgel; Methylenechlorid/Essigester/Eisessig = 4 : 1 : 0,4)

Aus den Aceton-Mutterlaugen gewinnt man nach Eindampfen und Umkristallisieren aus 100 ml Wasser 53,6 g (46% der Theorie) cis-3-(4-Acetamino-cyclohexyl)-propionsäure.

40

Beispiel VIII

1-Benzyl-4-(3-carboxy-phenyl)-3,4-dehydro-piperidin-hydrochlorid

45

25 g 1-Benzyl-4-(3-brom-phenyl)-3,4-dehydro-piperidin werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst. Man kühlt auf unter –65°C ab und tropft bei dieser Temperatur innerhalb von 30 Minuten 47,6 ml einer 1,6-molaren Lösung von n-Butyllithium in Hexan zu. Man röhrt noch eine Stunde weiter und leitet dann einen langsam Strom von über konz. Schwefelsäure getrocknetem Kohlendioxid über die Reaktionslösung. Dabei hält man die Temperatur zunächst 1 Stunde unter –65°C, lässt dann langsam auf Raumtemperatur kommen und lässt das Reaktionsgemisch bei dieser Temperatur 60 Stunden stehen. Man dampft zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 500 ml Essigester auf und extrahiert mit Wasser. Die wässrigen Phasen werden im Vakuum eingegengt, im Eisbad abgekühlt und mit 2N Salzsäure auf pH 1 gebracht. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und mit Wasser gewaschen.

50

Ausbeute: 9 g (40% der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 185°C (Zers.)

R_f-Wert: 0,50 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6 : 4)

55

Beispiel IX

1-Benzyl-4-(3-brom-phenyl)-3,4-dehydro-piperidin

60

29,6 g 1-Benzyl-4-(3-brom-phenyl)-4-hydroxy-piperidin, 32,5 g p-Toluolsulfonsäure-hydrat und 300 ml Toluol werden 2 Stunden am Wasserabscheider erhitzt. Nach dem Abkühlen verdünnt man mit Methylenchlorid, gibt Eiswasser zu und stellt mit 30%iger Natronlauge alkalisch. Die Wasserphase wird nochmals mit Methylenchlorid extrahiert und die vereinigten organischen Phasen im Vakuum eingedampft.

65

Ausbeute: 25,2 g (90% der Theorie),

R_f-Wert: 0,69 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 100 : 2)

Beispiel X

1-Benzyl-4-(3-brom-phenyl)-4-hydroxy-piperidin

5 Zu einer Lösung von 35,7 g 1,3-Dibrom-benzol in 200 ml Ether tropft man im Verlaufe von 25 Minuten bei einer Temperatur unter 0°C 93,1 ml einer 1,6-molaren Lösung von n-Butyllithium in Hexan. Man röhrt 40 Minuten weiter und tropft dann bei einer Temperatur unter 10°C eine Lösung von 28,2 g frisch destilliertem 1-Benzyl-4-piperidon in 40 ml Ether zu. Man röhrt noch 30 Minuten bei dieser Temperatur und schließlich 1 Stunde bei Raumtemperatur. Man versetzt mit 500 ml gesättigter Kochsalzlösung, extrahiert die wäßrige Phase noch zweimal mit Essigester, dampft die organischen Phasen im Vakuum ein und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel (Elutionsmittel: Methylenchlorid/Methanol = 100 : 2) Ausbeute: 29,6 g (56% der Theorie),
R_f-Wert: 0,34 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 100 : 2)

10

Beispiel XI

3-(4-Acetamino-phenyl)-propionsäure

15 155 g 3-(4-Acetamino-phenyl)-propionsäure-methylester werden in 1000 ml Methanol gelöst, auf 50°C erwärmt und mit 700 ml 2N Natronlauge versetzt. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen und röhrt noch 3 Stunden nach. Man kühlst im Eisbad ab, fügt 750 ml 2N Salzsäure zu und röhrt eine Stunde bei Eiskühlung weiter. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit wenig Eiswasser gewaschen.
Ausbeute: 112,7 g (77,6% der Theorie),
Schmelzpunkt: 144—147°C

20

25 R_f-Wert: 0,25 (Kieselgel; Methylenchlorid/Essigester/Eisessig = 8 : 1 : 0,4)

Beispiel XII

3-(4-Acetamino-phenyl)-propionsäure-methylester

30 138,4 g 3-(4-Amino-phenyl)-propionsäure-methylester werden in 1000 ml Methylenchlorid gelöst und 119 ml Triethylamin zugegeben. Die Mischung wird auf unter 0°C abgekühlt und tropfenweise innerhalb von 35 Minuten bei 0—10°C mit einer Lösung von 58 ml Acetylchlorid in 200 ml Methylenchlorid versetzt. Man röhrt eine Stunde bei 0°C nach, versetzt mit 300 ml Wasser, extrahiert die organische Phase noch zweimal mit Wasser und dampft sie im Vakuum ein.
Ausbeute: 155,5 g (91% der Theorie),
Schmelzpunkt: 118—120°C
R_f-Wert: 0,50 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1 : 3)

35

Beispiel XIII

4-[4-[4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-iminomethyl]-phenyl]-1-trifluoracetyl-piperidin

40 45 6,9 g 4-(4-Formyl-phenyl)-1-trifluoracetyl-piperidin und 4,33 g 3-(4-Amino-phenyl)-propionsäure-methylester werden in 50 ml Toluol 5 Stunden unter Rückfluß am Wasserabscheider erhitzt. Man dampft im Vakuum ein und verwendet das Produkt ohne weitere Reinigung.
Ausbeute: 10,8 g (100% der Theorie),
R_f-Wert: 0,43 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 2 : 1)

Beispiel XIV

4-(4-Formyl-phenyl)-1-trifluoracetyl-piperidin

50 55 Zu einer Lösung von 8,3 g 4-Phenyl-1-trifluoracetyl-piperidin in 30 ml Methylenchlorid werden bei einer Temperatur unter 0°C 7,8 ml Titan-tetrachlorid zugetropft. Nach 10 Minuten tropft man im Laufe von 40 Minuten 3,5 ml Dichlormethylmethylether zu, wobei die Temperatur auf unter 0°C gehalten wird. Man läßt 16 Stunden bei Raumtemperatur stehen, gießt auf Eiswasser und extrahiert die wäßrige Phase mehrfach mit Methylenchlorid. Die organischen Phasen werden im Vakuum eingedampft und der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel: Cyclohexan/Essigester = 2 : 1).
Ausbeute: 6,9 g (75% der Theorie),
Schmelzpunkt: 76—77°C
R_f-Wert: 0,42 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 2 : 1)

60

Beispiel XV

4-Phenyl-1-trifluoracetyl-piperidin

65 25 g 4-Phenyl-piperidin werden in 250 ml Methylenchlorid gelöst, mit 29,8 ml N-Ethyl-diisopropylamin ver-

setzt und auf 0°C abgekühlt. Zu der Lösung tropft man 24,1 ml Trifluoressigsäureanhydrid so, daß die Temperatur 10°C nicht übersteigt. Man röhrt noch 30 Minuten bei 0°C, läßt auf Raumtemperatur kommen, fügt 100 ml Wasser zu und wäscht die organische Phase noch zweimal mit Wasser. Die Methylenchloridphase wird eingedampft und der Rückstand ohne weitere Reinigung verwendet.

Ausbeute: 40 g (100% der Theorie),

R_f-Wert: 0,90 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1 : 1)

5

Herstellung der Endverbindungen

Beispiel 1

10

1-tert.Butyloxycarbonyl-4-[4-[trans-4-[2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin

Eine Lösung von 0,76 g 1-tert.Butyloxycarbonyl-4-(4-carboxyphenyl)-piperidin, 0,90 g 2-[1H]-Benzotriazol-1-yl]-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 0,55 g 3-(trans-4-Aminocyclohexyl)-propionsäure-methylester-hydrochlorid, 0,38 g 1-Hydroxy-(1H)-benzotriazol und 0,67 g N-Methyl-morpholin in 50 ml Dimethylformamid wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter verminderter Druck entfernt. Zum Rückstand gibt man 200 ml Wasser und extrahiert die wäßrige Phase mit Essigester. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt. Man erhält 1,8 g eines Feststoffs, welcher mit Methylenchlorid/Methanol (9 : 1) über Kieselgel chromatographiert wird.

Ausbeute: 1,15 g (98% der Theorie),

Schmelzpunkt Sinterung ab 169°C

R_f-Wert: 0,60 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

15

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-tert.Butyloxycarbonyl-4-[4-[4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin

Schmelzpunkt: 157 – 162°C

R_f-Wert: 0,53 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1 : 1)

20

(2) 4-[4-[4-[2-(n-Butansulfonylamino)-2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-1-tert .butyloxycarbonylpiperidin

R_f-Wert: 0,41 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1 : 1)

25

Massenspektrum: (M + Na)⁺ = 624

(3) 4-[4-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-chinuclidin

30

(4) 4-[4-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-pyridin

(5) 4-[4-[4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-aminocarbonyl]-piperidino]-pyridin

35

(6) 4-[4-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-piperidino]-pyridin

(7) 4-[4-[4-[2-(n-Butansulfonylamino)-2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-aminocarbonyl]-piperidino]-pyridin

40

(8) 4-[4-[4-[2-(n-Hexanoylamino)-2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-aminocarbonyl]-piperidino]-pyridin

(9) 4-[4-[trans-4-[2-(n-Butansulfonylamino)-2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-piperidino]-pyridin

(10) 4-[4-[trans-4-[2-(n-Hexanoylamino)-2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-piperidino]-pyridin

45

(11) 1-tert.Butyloxycarbonyl-4-[4-[trans-4-(methoxycarbonyl)-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin

Schmelzpunkt: 197 – 200°C

R_f-Wert 0,20 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 20 : 1)

Beispiel 2

4-[4-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid

50

Ein Gemisch aus 1,1 g 1-tert.Butyloxycarbonyl-4-[4-[trans-4-[2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin, 40 ml Dioxan und 40 ml etherischer Salzsäure wird 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich ein Öl abscheidet. Das Lösungsmittelgemisch wird abdekantiert und das verbleibende Öl mit Ether verrieben. Der entstandene Feststoff wird "abgenutscht und getrocknet.

55

Ausbeute: 0,87 g (91% der Theorie),

Schmelzpunkt: 225 – 232°C

R_f-Wert 0,53 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4 : 1 : 0,25)

Massenspektrum: M⁺ = 372

60

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[4-[4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid

65

Schmelzpunkt: 222 – 225°C

R_f-Wert: 0,54 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4 : 1 : 0,25)

Massenspektrum: M⁺ = 366

(2) 4-[4-[4-[2-(n-Butansulfonylamino)-2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid

65

Schmelzpunkt: sintert ab 70°C

R_f-Wert: 0,63 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4 : 1 : 0,25)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 502$

(3) 4-[4-[trans-4-[2-Acetamino-2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
 5 (4) 4-[4-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-oxymethyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
 (5) 4-[4-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-methoxy]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
 (6) 4-[4-[trans-4-[2-(n-Butansulfonylamino)-2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-pi-
 peridin-hydrochlorid
 (7) 4-[4-[trans-4-[2-(Methansulfonylamino)-2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-pi-
 peridin-hydrochlorid
 10 (8) 4-[4-[trans-4-[2-(n-Hexanoylamino)-2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperi-
 din-hydrochlorid
 (9) 4-[4-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)-propyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
 (10) 4-[4-[N-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-N-methyl-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hy-
 drochlorid
 15 (11) 4-[4-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-carbonylamino]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
 (12) 4-[4-[trans-4-[3-(Methoxycarbonyl)-propyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
 (13) 4-[4-[trans-4-(Methoxycarbonylmethyl)-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
 (14) 4-[4-[4-[3-(Methoxycarbonyl)-propyl]-piperidino]-carbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
 (15) 4-[4-[4-[4-(Methoxycarbonyl)-butyl]-piperidino]-carbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
 20 (16) 4-[4-[4-[3-(Methoxycarbonyl)-propyl]-piperazino]-carbonyl]-phenyl]-piperidin-dihydrochlorid
 (17) 4-[4-[1-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-4-piperidiny]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-dihydrochlorid
 (18) 4-[4-[4-[3-(Methoxycarbonyl)-propyl]-3-oxo-piperazino]-carbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
 (19) 1-[4-[Etrans-4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperazin-hydrochlorid
 (20) 4-[4-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-3,4-dehydro-piperidin-hy-
 drochlorid
 25 (21) 4-[4-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)-n-octyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
 (22) 4-[4-[trans-4-[2-(Benzylsulfonylamino)-2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-pi-
 peridin-hydrochlorid
 (23) 4-[4-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-4-methyl-piperidin-hydro-
 chlorid
 30 (24) 4-Cyano-4-[4-[trans-4-[2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydro-
 chlorid
 (25) 4-Aminocarbonyl-4-[4-[trans-4-[2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperi-
 din-hydrochlorid
 (26) 4-(Methoxycarbonyl)-4-[4-[trans-4-[2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-pipe-
 ridin-hydrochlorid
 (27) 3-[4-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-n-propylamin-hydrochlorid
 (28) 5-[4-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-n-pentylamin-hydrochlorid
 40 (29) 5-[4-[trans-4-[2-(n-Butansulfonylamino)-2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phe-
 nyl]-n-pentylamin-hydrochlorid
 (30) 5-[4-[trans-4-[2-(n-Hexanoylamino)-2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phe-
 nyl]-n-pentylamin-hydrochlorid
 (31) 1-[5-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-pyridin-2-yl]-piperazin-dihydro-
 chlorid
 45 (32) 4-[4-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-3-methyl-phenyl]-piperidin-hydro-
 chlorid
 (33) 4-[3-Methoxy-4-[trans-4-[2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hy-
 drochlorid
 (34) 4-[4-[trans-4-[2-Amino-2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-dihydro-
 chlorid
 50 (35) 4-[4-[cis-4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
 (36) 4-[4-[cis-4-[2-(n-Butansulfonylamino)-2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-pi-
 peridin-hydrochlorid
 (37) 4-[4-[4-[2-(n-Hexanoylamino)-2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hy-
 drochlorid
 55 (38) 4-[4-[trans-4-(Methoxycarbonyl-methoxy)-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
 (39) 4-[3-[4-[2-(Benzylsulfonylamino)-2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-
 hydrochlorid
 (40) 4-[3-[4-[2-(n-Hexanoylamino)-2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hy-
 drochlorid
 60 (41) 4-[4-[4-[2-(Benzylsulfonylamino)-2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-
 hydrochlorid
 (42) 4-[3-Fluor-4-[trans-4-[2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydro-
 chlorid
 (43) 4-[3-Ethoxy-4-[trans-4-[2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydro-
 chlorid
 65 (44) 1-[2-Brom-4-[trans-4-[2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperazin-hydro-
 chlorid

(45) 4-[3-Chlor-4-[trans-4-[2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
 (46) 4-[4-[2-Brom-4-[2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
 (47) 4-[4-[2-Methoxy-4-[2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
 (48) 4-[4-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-2-methylthio-phenyl]-piperazin-hydrochlorid
 (49) 1-[4-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-2-methylsulfonyl-phenyl]-piperazin-hydrochlorid
 (50) 4-[4-[4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-2-methyl-phenyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
 (51) 4-[4-[4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-sulfonylamino]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
 (52) 4-[4-[4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethenyl]-phenyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
 (53) 4-[4-[trans-4-(Methoxycarbonyl)-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
 Schmelzpunkt: 260–265°C
 R_f-Wert: 0,39 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4 : 1 : 0,25)

5

10

15

Beispiel 3

4-[4-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid

0,41 g 4-[4-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid werden mit 80 ml 6N Salzsäure 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen.

Ausbeute: 0,33 g (84% der Theorie).

Schmelzpunkt: 280–285°C

R_f-Wert: 0,07 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4 : 1 : 0,25)

25

Massenspektrum: M⁺ = 358

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[4-[4-(2-Carboxy-ethyl)-phenyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid

Schmelzpunkt: 290–293°C

R_f-Wert: 0,11 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4 : 1 : 0,25)

30

Massenspektrum: M⁺ = 352

(2) 4-[4-[4-(2-Carboxy-ethyl)-phenyl]-aminocarbonyl]-1-methyl-piperidin-hydrochlorid

Man versetzt mit Lithiumhydroxid in einem 5 : 4-Gemisch aus Tetrahydrofuran und Wasser, versetzt mit 1N Salzsäure und dampft das Tetrahydrofuran im Vakuum ab.

Schmelzpunkt: über 300°C

35

R_f-Wert: 0,13 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4 : 1 : 0,25)

Massenspektrum: M⁺ = 366

(3) 4-[4-[4-[2-(n-Butansulfonyl-amino)-2-carboxy-ethyl]-phenyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid

Schmelzpunkt: 130°C (sintert ab 120°C)

40

R_f-Wert: 0,15 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4 : 1 : 0,25)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 486

(4) 4-[3-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid

Man verwendet ein 1 : 1 : 0,5-Gemisch aus Wasser, konz. Salzsäure und Eisessig.

R_f-Wert: 0,60 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6 : 4)

45

Massenspektrum: M⁺ = 358

(5) 4-[3-[4-(2-Carboxy-ethyl)-phenyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid

Man verwendet ein 1 : 1 : 1-Gemisch aus Wasser, konz. Salzsäure und Eisessig.

R_f-Wert: 0,43 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6 : 4)

Ber. x HCl x 1,3 H₂O: C 60,47; H 6,67; N 6,71;

50

Gef.: C 60,25; H 6,77; N 6,65.

(6) 4-[3-[4-[2-(n-Butansulfonylamino)-2-carboxy-ethyl]-phenyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid

Man verfährt wie unter (4).

Schmelzpunkt: über 200°C

R_f-Wert: 0,60 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6 : 4)

55

Massenspektrum: (M + H)⁺ = 488

(7) 4-[4-[trans-4-(2-Acetamino-2-carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid

(8) 4-[4-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-1-isopropyl-piperidin-hydrochlorid

(9) 4-[4-[trans-4-(2'-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-oxymethyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid

(10) 4-[4-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-methoxy]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid

60

(11) 4-[4-[trans-4-[2-(n-Butansulfonylamino)-2-carboxy-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid

(12) 4-[4-[trans-4-[2-Carboxy-2-(methansulfonyl-amino)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid

(13) 4-[4-[trans-4-[2-Carboxy-2-(n-hexanoylamino)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid

65

(14) 4-[4-[trans-4-(2-Carboxy-pr-pyl)-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid

(15) 4-[4-[N-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-N-methylaminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid

(16) 4-[4-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-carbonylamino]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
 (17) 4-[4-[trans-4-(3-Carboxy-propyl)-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
 (18) 4-[4-[trans-4-Carboxymethyl-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
 (19) 4-[4-[4-(3-Carboxy-propyl)-piperidino]-carbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
 5 (20) 4-[4-[4-(4-Carboxy-butyl)-piperidino]-carbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
 (21) 4-[4-[4-(3-Carboxy-propyl)-piperazino]-carbonyl]-phenyl]-piperidin-dihydrochlorid
 (22) 4-[4-[4-(2-Carboxy-ethyl)-4-piperidiny]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-dihydrochlorid
 (23) 4-[4-[4-(3-Carboxy-propyl)-3-oxo-piperazino]-carbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
 10 (24) 1-[4-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperazin-hydrochlorid
 (25) 4-[4-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-chinuclidin-hydrochlorid
 (26) 4-[4-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-pyridin-hydrochlorid
 (27) 4-[4-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-3,4-dehydro-piperidin-hydrochlorid
 (28) 4-[4-[trans-4-(2-Carboxy-n-octyl)-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
 (29) 4-[4-[trans-4-(2-Benzylsulfonylamino)-2-carboxyethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
 15 (30) 4-[4-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-4-methyl-piperidin-hydrochlorid
 (31) 4-[4-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-4-cyano-piperidin-hydrochlorid
 (32) 4-Aminocarbonyl-4-[4-[trans-4-(2-carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
 20 (33) 4-Carboxy-4-[4-[trans-4-(2-carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
 (34) 3-[4-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-n-propylamin-hydrochlorid
 (35) 5-[4-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-n-pentylamin-hydrochlorid
 (36) 5-[4-[trans-4-[2-(n-Butansulfonylamino)-2-carboxy-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-n-pentylamin-hydrochlorid
 25 (37) 5-[4-[trans-4-[2-Carboxy-2-(n-hexanoylamino)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-n-pentylamin-hydrochlorid
 (38) 1-[5-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-pyridin-2-yl]-piperazin-dihydrochlorid
 (39) 4-[4-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-3-methyl-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
 (40) 4-[4-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-3-methoxy-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
 30 Man verfährt wie unter (2)
 (41) 4-[4-[trans-4-(2-Amino-2-carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-dihydrochlorid
 (42) 4-[4-[cis-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
 (43) 4-[4-[cis-4-[2-(n-Butansulfonylamino)-2-carboxy-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
 35 (44) 4-[4-[2-Carboxy-2-(hexanoylamino)-ethyl]-phenyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
 (45) 4-[4-[trans-4-(Carboxy-methoxy)-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
 (46) 4-[4-[4-(2-Carboxy-ethyl)-phenyl]-aminocarbonyl]-piperidino]-pyridin-hydrochlorid
 (47) 4-[4-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-piperidino]-pyridin-hydrochlorid
 (48) 4-[4-[4-[2-(n-Butansulfonylamino)-2-carboxy-ethyl]-phenyl]-aminocarbonyl]-piperidino]-pyridin-hydrochlorid
 40 (49) 4-[4-[2-Carboxy-2-(n-hexanoylamino)-ethyl]-phenyl]-aminocarbonyl]-piperidino]-pyridin-hydrochlorid
 (50) 4-[4-[trans-4-[2-(n-Butansulfonylamino)-2-carboxyethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-piperidino]-pyridin-hydrochlorid
 (51) 4-[4-[trans-4-[2-Carboxy-2-(n-hexanoylamino)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-piperidino]-pyridin-hydrochlorid
 45 (52) 4-[3-[4-[2-(Benzylsulfonylamino)-2-carboxy-ethyl]-phenyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
 (53) 4-[3-[4-[2-Carboxy-2-(n-hexanoylamino)-ethyl]-phenyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
 (54) 4-[4-[4-[2-(Benzylsulfonylamino)-2-carboxy-ethyl]-phenyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
 (55) 4-[4-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-3-fluor-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
 50 (56) 4-[4-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-3-ethoxy-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
 Man verfährt wie unter (2)
 (57) 1-[2-Brom-4-[trans-4-(2-carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperazin-hydrochlorid
 (58) 4-[4-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-3-chlor-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
 (59) 4-[4-[2-Brom-4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
 (60) 4-[4-[4-(2-Carboxy-ethyl)-2-methoxy-phenyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
 55 (61) 1-[4-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-2-methylthio-phenyl]-piperazin-hydrochlorid
 (62) 1-[4-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-2-methylsulfonyl-phenyl]-piperazin-hydrochlorid
 (63) 4-[4-[4-(2-Carboxy-ethyl)-2-methyl-phenyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
 60 (64) 4-[4-[4-(2-Carboxy-ethyl)-phenyl]-sulfonylamino]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
 (65) 4-[4-[4-(2-Carboxy-ethenyl)-phenyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid

Beispiel 4

65 4-[4-[4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-1-methyl-piperidin-hydrochlorid

0,8 g 4-[4-[4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid werden in 35 ml Methanol gelöst, mit 0,42 g Paraformaldehyd und 0,45 g Natriumcyanborhydrid versetzt und 3 Stunden bei

DE 42 41 632 A1

Raumtemperatur gerührt, wobei man den pH-Wert durch Zusatz von 1N Salzsäure zwischen 3 und 6 hält. Danach werden weitere 0,5 g Paraformaldehyd und 0,5 g Natriumcyanborhydrid zugesetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur unter Beibehaltung der oben erwähnten Acidität der Lösung gerührt. Man stellt mit 10N Natronlauge alkalisch, extrahiert mit Essigester, dampft die organische Phase ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel (Elutionsmittel: Methylenechlorid/Methanol = 9 : 1).

5

Ausbeute: 0,58 g (76% der Theorie),

Schmelzpunkt: 161 – 164°C

R_f-Wert: 0,17 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 9 : 1)

Massenspektrum: M⁺ = 380

Analog wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 1-Isopropyl-4-[4-[trans-4-[2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin

10

Beispiel 5

4-[3-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid

15

1,7 g 1-Benzyl-4-[3-[trans-4-[2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-3,4-dehydro-piperidin werden in 40 ml Methanol gelöst, mit 2 ml methanolischer Salzsäure und 0,5 g Palladiumhydroxid auf Kohle versetzt und bei 50°C mit Wasserstoff von 5 bar Druck hydriert. Anschließend filtriert man vom Katalysator ab und dampft im Vakuum ein.

20

Ausbeute: 1,30 g (87% der Theorie),

R_f-Wert: 0,25 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6 : 4)

Massenspektrum: M⁺ = 372

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[3-[4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin

25

Man arbeitet ohne Salzsäurezusatz mit 10%iger Palladiumkohle.

R_f-Wert: 0,27 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6 : 4)

(2) 4-[3-[4-[2-(n-Butansulfonylamino)-2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid

Man verfährt wie unter (1) aber bei 60°C.

30

R_f-Wert: 0,28 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6 : 4)

Massenspektrum: (M + H)⁺ = 502

Beispiel 6

1-Benzyl-4-[3-[trans-4-[2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-3,4-dehydro-piperidin

35

2 g 1-Benzyl-4-(3-carboxy-phenyl)-3,4-dehydro-piperidin-hydrochlorid werden in 3,5 ml Thionylchlorid 45 Minuten zum Rückfluß erhitzt und anschließend im Vakuum zur Trockne eingedampft. Das so erhaltene Säurechlorid wird portionsweise zu einer auf 0°C abgekühlten Lösung von 1,3 g 3-(trans-4-Amino-cyclohexyl)-propionsäure-methylester-hydrochlorid und 3,3 ml N-Ethyl-diisopropylamin in 50 ml Methylenechlorid gegeben. Nach 2 Stunden fügt man 300 ml Methylenechlorid und 15 ml Methanol zu, wäscht nacheinander mit Wasser, 0,1N Natronlauge, Wasser, 0,1N Salzsäure und Wasser und dampft die organische Phase ein. Das Produkt wird säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel: Methylenechlorid/Methanol = 9 : 1)

40

Ausbeute: 1,8 g (64% der Theorie),

45

R_f-Wert: 0,42 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 9 : 1)

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-Benzyl-4-[3-[4-[2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-3,4-dehydro-piperidin

50

Schmelzpunkt 194 – 196°C

R_f-Wert: 0,66 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 9 : 1)

(2) 1-Benzyl-4-[3-[4-[2-(n-butansulfonylamino)-2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-3,4-dehydropiperidin-hydrochlorid

55

R_f-Wert: 0,25 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 20 : 1)

Beispiel 7

4-[4-[4-(2-Carboxy-ethyl)-phenyl]-aminomethyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid

55

0,7 g 4-[4-[4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-aminomethyl]-phenyl]-1-trifluoracetyl-piperidin, 10 ml Eisessig und 1 ml konz. Salzsäure werden 4 Stunden bei 80°C und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, dampft mehrmals mit Toluol nach und verröhrt den Rückstand mit 50 ml Aceton.

60

Ausbeute: 0,39 g (66% der Theorie),

R_f-Wert: 0,76 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 9 : 1)

Massenspektrum: M⁺ = 338

65

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-6-yl]-piperidin-hydrochlorid

(2) 4-[2-[4-[2-(n-Butansulfonylamino)-2-carboxy-ethyl]-phenyl]-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-6-yl]-piperidin-hy-

drochlorid

- (3) 4-[4-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-aminomethyl]-phenyl]-piperidin-dihydrochlorid
- (4) 4-[4-[N-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-N-methylaminomethyl]-phenyl]-piperidin-dihydrochlorid
- (5) 4-[4-[N-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-N-(2-phenyl-ethyl)-aminomethyl]-phenyl]-piperidin-dihydrochlorid
- (6) 4-[4-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-aminosulfonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
- (7) 4-[4-[2-[4-(2-Carboxy-ethyl)-phenyl]-ethenyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
- (8) 4-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl]-piperidin-hydrochlorid
- (9) 4-[2-[4-(2-Carboxy-ethyl)-phenyl]-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl]-piperidin-hydrochlorid
- (10) 4-[2-[4-[2-(n-Butansulfonylamino)-2-carboxy-ethyl]-phenyl]-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl]-piperidin-hydrochlorid
- (11) 4-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-1-oxo-3,4-dihydro-isochinolin-7-yl]-piperidin-hydrochlorid
- (12) 4-[2-[4-(2-Carboxy-ethyl)-phenyl]-1-oxo-3,4-dihydro-isochinolin-7-yl]-piperidin-hydrochlorid
- (13) 4-[2-[4-(2-Carboxy-ethyl)-phenyl]-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-6-yl]-piperidin-hydrochlorid
- (14) 4-[4-[2-[4-(2-Carboxy-ethyl)-phenyl]-ethyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
- (15) 4-[4-[4-(2-Carboxy-ethyl)-phenyl]-methylamino]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
- (16) 4-[4-[trans-4-Carboxy-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid

Schmelzpunkt: über 310°C

R_f-Wert: 0,13 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4 : 1 : 0,25)

20

Beispiel 8

4-[4-[4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-aminomethyl]-phenyl]-1-trifluoracetyl-piperidin

25 8,6 g 4-[4-[4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-iminomethyl]-phenyl]-1-trifluoracetyl-piperidin werden in 100 ml Essigester gelöst und in Gegenwart von 0,5 g Platindioxid zunächst 1,5 Stunden bei Raumtemperatur mit Wasserstoff von 5 bar Druck hydriert. Man fügt weitere 0,5 g Platindioxid zu und steigert die Temperatur auf 50°C. Nach 3 Stunden werden nochmals 0,5 g Platindioxid zugesetzt und 4 Stunden weiter hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel: Cyclohexan/Essigester = 3 : 1).
Ausbeute: 3,6 g (42% der Theorie),
R_f-Wert: 0,50 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 2 : 1)

Beispiel 9

35 4-[4-[trans-4-[2-(isopropylloxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
0,15 g 4-[4-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid werden in einem Gemisch aus 100 ml Isopropanol und 50 ml etherischer Salzsäure suspendiert und 16 Stunden bei Raumtemperatur geführt. Das Produkt wird durch Eindampfen der Lösung im Vakuum erhalten.
Ausbeute: 0,135 g (81% der Theorie),
Schmelzpunkt: 255–260°C
R_f-Wert: 0,31 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4 : 1 : 0,25)
Massenspektrum: M⁺ = 400
Analog werden folgende Verbindungen erhalten:
(1) 4-[4-[trans-4-[2-(sec.Butyloxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
(2) 4-[4-[trans-4-[2-(Cyclohexyloxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
(3) 4-[4-[trans-4-[2-(Isobutyloxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
(4) 4-[4-[trans-4-[2-(2-Phenyl-ethyl)-oxycarbonyl]-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
(5) 4-[2-[4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-6-yl]-piperidin-hydrochlorid
(6) 4-[2-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-6-yl]-piperidin-hydrochlorid
(7) 4-[2-[4-[2-(n-Butansulfonylamino)-2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-6-yl]-piperidinhydrochlorid
(8) 4-[4-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminomethyl]-phenyl]-piperidin-dihydrochlorid
(9) 4-[4-[N-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-N-methyl-aminomethyl]-phenyl]-piperidin-dihydrochlorid
(10) 4-[4-[N-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-N-(2-phenyl-ethyl)-aminomethyl]-phenyl]-piperidin-dihydrochlorid
(11) 4-[4-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminosulfonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
(12) 4-[4-[2-[4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-ethenyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
(13) 4-[2-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl]-piperidin-hydrochlorid
(14) 4-[2-[4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl]-piperidin-hydrochlorid
(15) 4-[2-[4-[2-(n-Butansulfonylamino)-2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl]-piperidin-hydrochlorid
(16) 4-[2-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-1-oxo-3,4-dihydro-isochinolin-7-yl]-piperidin-hydro-

chlorid

(17) 4-[2-[4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-1-oxo-3,4-dihydro-isochinolin-7-yl]-piperidin-hydrochlorid
 (18) 4-[2-[4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-ethyl]-piperidin-hydrochlorid
 (19) 4-[4-[4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-methylamino]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
 (20) 4-[4-[4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-aminomethyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid
 (21) 4-[4-[trans-4-(Isopropylcarbonyl)-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin-hydrochlorid

Schmelzpunkt: 270°C (sintert ab 250°C)

R_f-Wert: 0,38 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4 : 1 : 0,25)

5

Beispiel 10

10

1-(Methoxycarbonyl)-4-[4-[trans-4-[2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin

Herstellung aus 4-[4-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin und Chlorameisensäure-methylester in Methylenchlorid in Gegenwart von 0,2N Natronlauge.

15

Analog wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 1-(Acetoxy-methoxycarbonyl)-4-[4-[trans-4-[2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin

Beispiel 11

20

Trockenampulle mit 2,5 mg Wirkstoff pro 1 ml

Zusammensetzung

25

Wirkstoff	2,5 mg
Mannitol	50,0 mg
Wasser für Injektionszwecke, ad	1,0 ml

Herstellung

30

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.
Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 12

35

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

Zusammensetzung

40

Wirkstoff	35,0 mg
Mannitol	100,0 mg
Wasser für Injektionszwecke, ad	2,0 ml

Herstellung

45

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.
Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 13

50

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung

55

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Milchzucker	98,0 mg
(3) Maisstärke	50,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg
(5) Magnesiumstearat	2,0 mg
	215,0 mg

60

Herstellung

65

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wässrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger T ilkerbe.

Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

Beispiel 14

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

5

Zusammensetzung

	(1) Wirkstoff	350,0 mg
	(2) Milchzucker	136,0 mg
	(3) Maisstärke	80,0 mg
10	(4) Polyvinylpyrrolidon	30,0 mg
	(5) Magnesiumstearat	4,0 mg
		<u>600,0 mg</u>

Herstellung

15

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wässrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

20

Beispiel 15

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

25

Zusammensetzung

	(1) Wirkstoff	50,0 mg
	(2) Maisstärke getrocknet	58,0 mg
30	(3) Milchzucker pulverisiert	50,0 mg
	(4) Magnesiumstearat	2,0 mg
		<u>160,0 mg</u>

Herstellung

35

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

40

Beispiel 16

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

45

Zusammensetzung

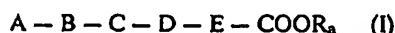
	(1) Wirkstoff	350,0 mg
	(2) Maisstärke getrocknet	46,0 mg
	(3) Milchzucker pulverisiert	30,0 mg
50	(4) Magnesiumstearat	4,0 mg
		<u>430,0 mg</u>

Herstellung

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben. Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.

Patentansprüche

60 1. Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel



in der

65 R_a ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine $R_1 - CO - O - (R_2CH)_n$ -Gruppe, in der R_1 eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen,

eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkoxygruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylgruppe und R₂ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylgruppe darstellen,

A eine über ein Kohlenstoffatom mit dem Rest B verknüpfte Aminoalkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine über ein Kohlenstoffatom mit dem Rest B verknüpfte 5-, 6-, oder 7-gliedrige Azacycloalkylgruppe, wobei ein Wasserstoffatom der Aminogruppe in der vorstehend erwähnten Aminoalkylgruppe und das Wasserstoffatom am Stickstoffatom in der vorstehend erwähnten Azacycloalkylgruppe durch den Rest R_b ersetzt sein können und zusätzlich die Kohlenstoffatome der Azacycloalkylgruppe durch ein bis drei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, durch eine Aminocarbonyl-, Cyano-, R₃O- oder R₃O-CO-Gruppe substituiert sein können, wobei

R_b eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Trifluoracetylgruppe, eine Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkoxycarbonylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil, eine Alkenyloxycarbonylgruppe mit insgesamt 4 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine R₁-CO-O-(R₂CH)-O-CO-Gruppe, in der R₁ und R₂ wie vorstehend erwähnt definiert sind, und

R₃ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil darstellen,

sowie in einer so gebildeten 6- oder 7-gliedrigen Azacycloalkylgruppe eine >CH- Einheit in 4-Stellung durch ein Stickstoffatom oder

in einer so gebildeten 5- bis 7-gliedrigen Azacycloalkylgruppe eine -CH₂-CH< Einheit durch eine -CH=C< Einheit und in einem so gebildeten Piperazinyl- oder Homopiperazinylring eine Methylengruppe, die benachbart zu dem Stickstoffatom in 4-Stellung steht, durch ein Carbonylgruppe ersetzt sein kann, eine Chinuclidinyl- oder Pyridylgruppe,

B eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethylgruppe, durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkyl- und Alkoxyteil mono- oder disubstituierte Phenylengruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein und in der zusätzlich 1 oder 2 unsubstituierte Methingruppen jeweils durch ein N-Atom ersetzt sein können, oder eine Piperidinylengruppe,

C eine Carbonyl-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -CH₂O-, -OCH₂-, -CONR₄-, -CONR₄-CH₂-, -NR₄CO-, -CH₂NR₄-, -NR₄CH₂-, -SO₂NR₄-, -SO₂NR₄-CH₂- oder -NR₄SO₂-Gruppe, in denen

R₄ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil oder auch, wenn C eine über die Carbonylgruppe an den Rest B gebundene -CONR₄-Gruppe darstellt, R₄ eine Methylen- oder 1,2-Ethylengruppe darstellt, die jeweils an das zur Anknüpfungsstelle des -CONR₄-Restes orthoständige Kohlenstoffatom des Restes B gebunden sind,

D eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethylgruppe, durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkyl- und Alkoxyteil mono- oder disubstituierte Phenylengruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein und in der zusätzlich 1 oder 2 unsubstituierte Methingruppen jeweils durch ein N-Atom ersetzt sein können, eine Cyclohexylengruppe, in der eine oder zwei >CH- Einheiten, durch ein N-Atom ersetzt sein können, wobei zusätzlich in einem so gebildeten Aza- oder Diazacyclohexylenring eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, und die Bindung an die Reste C und E auch über ein Stickstoffatom des Aza- oder Diazacyclohexylenringes erfolgen kann, und

E eine Bindung, eine Alkylenoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylenteil, wobei das Sauerstoffatom an den Rest D gebunden ist, eine geradkettige Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, die durch 1 oder 2 Alkylgruppen, durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, R₅NH-, R₅N(Alkyl)- oder R₅N(Phenylalkyl)-Gruppe substituiert sein kann, oder eine Alkenylen gruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder zwei Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei der Alkylteil der Phenylalkylgruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome und die übrigen Alkyl-, Alkylen- und Alkoxyteile jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthalten können, bedeuten, wobei

R₅ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkoxycarbonylgruppe oder eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine Cycloalkyl-, Phenylalkyl- oder Phenylgruppe substituierte Carbonyl- oder Sulfonylgruppe darstellt, in denen der Alkyl- und Alkoxyteil in einer vorstehend erwähnten Phenylalkyl- und Phenylalkoxygruppe jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome und der Cycloalkylteil 3 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten kann, wobei die bei der Definition des Restes R₅ vorstehend erwähnten Phenylkerne jeweils zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethylgruppe, durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkyl- und Alkoxyteil mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Salze.

2. Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R_a ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil oder eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen,

A eine über ein Kohlenstoffatom mit dem Rest B verknüpfte Aminoalkylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder ein über ein Kohlenstoffatom mit dem Rest B verknüpfte Piperidinylgruppe, wobei ein Wasser-

5

10

15

25

30

35

40

45

50

55

60

65

stoffatom der Aminogruppe in der vorstehend erwähnten Aminoalkylgruppe und das Wasserstoffatom am Stickstoffatom in der vorstehend erwähnten Piperidinylgruppe durch den Rest R_b ersetzt sein können und zusätzlich die Kohlenstoffatome der Piperidinylgruppe durch eine Methyl-, Cyano-, Carboxy-, Methoxycarbonyl- oder Aminocarbonylgruppe substituiert sein können, wobei

5 R_b eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Benzylgruppe, eine Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Benzyloxycarbonylgruppe oder eine CH₃-CO-O-(CH₂)-O-CO-Gruppe darstellt,

sowie in einer so gebildeten Piperidinylgruppe eine >CH- Einheit in 4-Stellung durch ein Stickstoffatom oder in einer so gebildeten Piperidinylgruppe eine -CH₂-CH< Einheit durch eine -CH=C< Einheit 10 ersetzt sein kann, eine Chinuclidinyl- oder Pyridylgruppe,

10 B eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe mit jeweils 1 oder 2 Kohlenstoffatomen im Alkyl- und Alkoxyteil substituierte Phenylengruppe, eine Pyridinyl- oder Piperidinylengruppe,

15 C eine -CO-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -CH₂O-, -OCH₂-, -CONR₄-, -NR₄CO-, -CH₂NR₄-, -NR₄CH₂-, -SO₂NR₄- oder -NH₂SO₂-Gruppe, in denen

15 R₄ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe mit jeweils 1 oder 2 Kohlenstoffatomen im Alkylteil oder auch, wenn C eine über die Carbonylgruppe an den Rest B gebundene -CONR₄-Gruppe darstellt, R₄ eine Methylen- oder 1,2-Ethylengruppe darstellt, die jeweils an das zur Anknüpfungsstelle des -CONR₄-Restes orthoständige Kohlenstoffatom des Restes B gebunden sind,

20 D eine gegebenenfalls durch ein Chlor- oder Bromatom, durch eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen substituierte Phenylengruppe oder eine Cyclohexylengruppe, wobei in der Cyclohexylengruppe eine oder zwei >CH- Einheiten, durch ein N-Atom ersetzt sein können, wobei zusätzlich in einem so gebildeten Piperidinyl- oder Piperazinylring eine zu einem Stickstoffatom benachbarte 25 Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, und die Bindung an die Reste C und E auch über ein Stickstoffatom des Piperidinyl- oder Piperazinylringes erfolgen kann, und

E eine Bindung, eine Methylenoxygruppe, wobei das Sauerstoffatom an den Rest D gebunden ist, eine 1,2-Ethenylengruppe oder eine geradkettige Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, die durch eine 30 Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen oder durch eine R₅NH-Gruppe substituiert sein kann, wobei R₅ ein Wasserstoffatom oder eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen oder durch eine Benzylgruppe substituierte Carbonylgruppe oder eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Benzylgruppe substituierte Sulfonylgruppe darstellt, bedeuten,

30 deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Salze.
3. Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R_a ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine 2-Phenylethyl- oder Cyclohexylgruppe, A eine über ein Kohlenstoffatom mit dem Rest B verknüpfte Aminoalkylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine über ein Kohlenstoffatom mit dem Rest B verknüpfte Piperidinylgruppe, wobei das Wasserstoffatom am Stickstoffatom in der vorstehend erwähnten Piperidinylgruppe durch den Rest R_b ersetzt sein kann und zusätzlich die Kohlenstoffatome der Piperidinylgruppe durch eine Methyl-, 35 Cyano-, Carboxy-, Methoxycarbonyl- oder Aminocarbonylgruppe substituiert sein können, wobei

40 R_b eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Benzylgruppe, eine Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine CH₃-CO-O-(CH₂)-O-CO-Gruppe darstellt, sowie in einer so gebildeten Piperidinylgruppe eine >CH- Einheit in 4-Stellung durch ein Stickstoffatom oder in einer so gebildeten Piperidinylgruppe eine -CH₂-CH< Einheit durch eine -CH=C< Einheit 45 ersetzt sein kann, eine Chinuclidinyl- oder 4-Pyridylgruppe,

B eine gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Methoxygruppe substituierte Phenylengruppe, eine 2,5-Pyridinyl- oder 1,4-Piperidinylgruppe,

C eine -CO-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -CH₂O-, -OCH₂-, -CONR₄-, -NR₄CO- oder -CH₂NR₄-Gruppe oder eine -SO₂NR₄-Gruppe, wobei die SO₂-Gruppe mit dem Rest B verknüpft ist und in denen

50 R₄ ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder 2-Phenylethylgruppe oder auch, wenn C eine über die Carbonylgruppe an den Rest B gebundene -CONR₄-Gruppe darstellt,

R₄ eine Methylen- oder 1,2-Ethylengruppe darstellt, die jeweils an das zur Anknüpfungsstelle des -CONR₄-Restes ortho-ständige Kohlenstoffatom des Restes B gebunden sind,

D eine Phenylen- oder Cyclohexylengruppe, wobei in der Cyclohexylengruppe eine oder zwei >CH- Einheiten, durch ein N-Atom ersetzt sein können, wobei die Bindung an die Reste C und E auch über ein Stickstoffatom des Piperidinyl- oder Piperazinylringes erfolgen kann, und

E eine Bindung, eine Methylenoxygruppe, wobei das Sauerstoff an den Rest D gebunden ist, eine geradkettige Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, die durch R₅NH-Gruppe substituiert sein kann, wobei R₅ ein Wasserstoffatom, eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen substituierte Carbonylgruppe oder eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Benzylgruppe substituierte Sulfonylgruppe darstellt, bedeuten,

55 deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Salze.

4. Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R_a ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Cyclohexylgruppe, A eine über die 4-Stellung mit dem Rest B verknüpfte Piperidinyl- oder 3,4-Dehydro-piperidinylgruppe, wobei jeweils das Wasserstoffatom am Stickstoffatom durch den Rest R_b ersetzt sein kann und

60 R_b eine Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellt, eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch den Rest R_b substituierte 4-Piperazinylgruppe, wobei R_b wie

DE 42 41 632 A1

vorstehend erwähnt definiert ist, oder eine Chinuclidinylgruppe,
 B eine Phenylengruppe,
 C eine $-\text{CONR}_4$ -Gruppe, wobei
 R₄ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe oder auch, wenn C eine über die Carbonylgruppe an den Rest B gebundene $-\text{CONR}_4$ -Gruppe darstellt, R₄ eine Methylen- oder 1,2-Ethylengruppe darstellt, die jeweils an das zur Anknüpfungsstelle des $-\text{CONR}_4$ -Restes ortho-ständige Kohlenstoffatom des Restes B gebunden sind, 5
 D eine 1,4-Phenyl- oder 1,4-Cyclohexylengruppe, und
 E eine Bindung, eine 1,2-Ethylengruppe, die durch eine R₅NH-Gruppe substituiert sein kann, wobei
 R₅ eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen substituierte Carbonylgruppe oder eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Sulfonylgruppe darstellt, bedeuten, 10
 deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Salze.
 5. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1
 4-[4-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin, 15
 4-[4-[4-[2-(n-Butansulfonylamino)-2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin,
 4-[4-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin,
 4-[4-[4-[2-(n-Butansulfonyl-amino)-2-carboxy-ethyl]-phenyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin,
 4-[3-[4-[2-(n-Butansulfonylamino)-2-carboxy-ethyl]-phenyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin und 20
 4-[3-[4-[2-(n-Butansulfonylamino)-2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-aminocarbonyl]-phenyl]-piperidin,
 deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Salze.
 6. Physiologisch verträgliche Additionssalze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.
 7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein physiologisch verträgliches Additionssalz gemäß Anspruch 6 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln. 25
 8. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Bekämpfung bzw. Verhütung von Krankheiten, bei denen kleinere oder größere Zell Aggregate auftreten oder Zell-Matrixinteraktionen eine Rolle spielen, geeignet ist.
 9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird. 30
 10. Verfahren zur Herstellung der Carbonsäurederivate gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß
 a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_a ein Wasserstoffatom darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel 35

$$A - B - C - D - E - \text{COOR}'_a \quad (\text{II})$$

 in der
 A bis E wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind und
 R_a' mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die in den Ansprüchen 1 bis 5 für R_a erwähnten Bedeutungen besitzt, hydrolysiert, pyrolysiert oder hydrogenolysiert wird oder 40
 b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A durch den Rest R_b substituiert ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel

$$A_1 - B - C - D - E - \text{COOR}'_a \quad (\text{III})$$

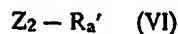
 in der
 B bis E und R_a wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind und
 A₁ eine über ein Kohlenstoffatom mit dem Rest B verknüpfte Aminoalkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine über ein Kohlenstoffatom mit dem Rest B verknüpfte 5-, 6-, oder 7-gliedrige Azacycloalkylgruppe darstellt, wobei die Kohlenstoffatome der Azacycloalkylgruppe durch ein bis drei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, durch eine Aminocarbonyl-, Cyano-, R₃O- oder R₃O-CO-Gruppe substituiert sein können, wobei R₃ wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert ist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel 50

$$R_b - Z_1(\text{IV})$$

 in der
 R_b wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert ist und
 Z₁ eine nukleophile Austrittsgruppe oder auch, wenn Z₁ an eine Carbonylgruppe gebunden ist, eine Hydroxy-, Alkanoyloxy- oder Alkoxy carbonyloxygruppe darstellt, oder auch 60
 Z₁ zusammen mit einem benachbarten Wasserstoffatom des Restes R_b ein Sauerstoffatom bedeuten, umgesetzt wird oder
 c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_a mit Ausnahme des Wasserstoffatoms wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel 65

$$A - B - C - D - E - \text{COOH} \quad (\text{V})$$

in der
A bis E wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

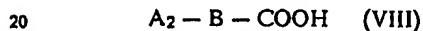


in der
R_{a'} mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R_a in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen besitzt und

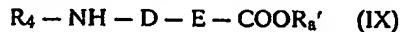
10 Z₂ eine nukleophile Austrittsgruppe oder eine Hydroxygruppe darstellt, umgesetzt wird oder
d) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der C eine —CH₂—NH-Gruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



15 in der
A, B, D, E und R_a wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, reduziert wird oder
e) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der C eine —CO—NR₄-Gruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der
B wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert ist und
A₂ eine am Stickstoffatom durch einen Alkyl-, Aralkyl-, Alkanoyl-, Trifluoracetyl- oder Alkoxycarbonylrest substituierte Gruppe A darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der
30 D, E und R₄ wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind und
R_a mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R_a in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen besitzt, umgesetzt wird und erforderlichenfalls ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder
35 gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt wird und/oder
eine so erhaltene Verbindung der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt wird und/oder
40 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, falls diese eine Carboxylgruppe enthält, gewünschtenfalls anschließend in ihre Additionssalze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Additionssalze, übergeführt wird.

45

50

55

60

65